Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen

Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus beim Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrom (RDS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ESTHER KLAIBER
aus Stuttgart

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0016

Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen

Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus beim Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrom (RDS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ESTHER KLAIBER
aus Stuttgart

1985

Dekan: Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. A. Schmaltz

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET

I N H A L T

		Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2.	KRANKENGUT UND METHODEN	7
3.	ERGEBNISSE	11
	3.1.1 Überblick über die prä- und postoperativen Daten	11
	3.1.2 Postoperative Komplikationen und Letalität	15
	3.2 Die Frühgeborenen der Gruppe 1 b und 2 b ..	21
	3.3 Die pulmonale Situation der Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus und Atemnotsyndrom	23
	3.3.1 Bronchopulmonale Dysplasie und interstitielles Emphysem	23
	3.3.2 Die Frühgeborenen mit hyalinen Membranen im Stadium 3	25
	3.3.3 Die inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen bei der Beatmung der Frühgeborenen vor der Operation	26
4.	DISKUSSION	28
	4.1 Interpretation der Werte	28
	4.2 Schlußfolgerung	32
5.	ZUSAMMENFASSUNG	35
6.	LITERATUR	37

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1959 berichtete Burnard als einer der ersten Autoren, daß man bei Frühgeborenen öfters klinische Zeichen eines Ductus arteriosus findet als bei Kindern, die termingerecht geboren werden (13).

Zur Zeit wird die Häufigkeit des persistierenden Ductus arteriosus mit Werten zwischen 8 und 46 % angegeben (3,70,76). Er ist bei Frühgeborenen oft vergesellschaftet mit dem Atemnotsyndrom. Die Häufigkeit beider Krankheiten steigt mit fallendem Gestationsalter und Zunahme des Schweregrades des Atemnotsyndroms (11,40,58,68).

Der funktionelle Verschluß des Ductus arteriosus erfolgt normalerweise in den ersten Lebensstunden durch Kontraktion der glatten Muskulatur. Granulationsgewebe sorgt dann in den nächsten Wochen für den anatomischen Verschluß des Lumens. (10,37,41,44,45,65).

Über die Ursachen des Persistierens des Ductus arteriosus gibt es verschiedene Therorien. Die Konzentration bestimmter Prostaglandine im Blut könnte zum Beispiel beteiligt sein. So sollen die Prostaglandine E_1 und E_2 den Ductus arteriosus offenhalten (22,35,36,53,62,63).
Auch die Hypoxämie beim Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom spielt möglicherweise eine Rolle (38,46,60).
Vielleicht ist zusätzlich eine verminderte Reaktion des glatten Muskels auf Sauerstoff beteiligt oder die glatte Muskulatur ist nicht adäquat entwickelt (16,19,54).
Die Furosemid- Verabreichung und die jeweilige Flüssigkeitszufuhr tragen möglicherweise als voneinander unabhängige Faktoren zum Auftreten der Ductus-Symptomatik bei (30).
Auch der Schweregrad des Atemnotsyndroms und eine verminderte cholinerge Innervation des Ductus arteriosus, sowie die Konzentration von Bradykinin und Norepinephrin könnten eine Rolle spielen (40,53,54). Es ist durchaus denkbar, daß mehrere dieser Faktoren zur Pathogenese der Krankheit beitragen.

Ein hämodynamisch wirksamer persistierender Ductus arteriosus führt durch einen Links-Rechts-Shunt zur Überflutung der Lunge und zu zusätzlicher Volumenbelastung von Herz und Lunge. Er kann, wenn er nicht behandelt wird, zu Herzversagen führen (9,23, 34,43,66,69,70). Besonders beim Frühgeborenen läßt der verminderte pulmonale Widerstand durch geringere Muskelmasse der Lungenarteriolen einen Links-Rechts-Shunt zu. Ist der Ductus einmal offen, verhält er sich passiv. Die Größe des Shunts steht dann in Abhängigkeit des jeweiligen pulmonalen und arteriellen Widerstandes (3).

Der Ductus arteriosus verlängert mechanisch und funktionell die Respiratorabhängigkeit. Damit nimmt die Gefahr einer Schädigung durch hohe Sauerstoffkonzentrationen zu (6,17,51).
Auch das Risiko, daß zusätzlich Infekte und eine bronchopulmonale Dysplasie entstehen, wird erhöht (2,21,55,76).

Zur Therapie kommen hauptsächlich 2 Möglichkeiten in Betracht: Die Behandlung mit Indomethazin oder die operative Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus.
1976 erschienen die ersten Berichte über die Indomethazin-Therapie bei Frühgeborenen (26,39). In Tabelle 1 sind die unterschiedlichen Angaben einiger Veröffentlichungen zwischen 1976 und 1981 enthalten. Die Versagerquote schwankt zwischen 8,3 und 100 % (3,55).

Eine hinreichende Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse gibt es zur Zeit noch nicht (56). So spielt vermutlich die Dosis des Indomethazins, die intravenöse, rektale oder orale Anwendung und die Zeitspanne, die zwischen den Verabreichungen liegt, eine Rolle (5,26,56).
W.F. Friedman verabreichte z.B. 2,5 mg/kg und erzielte bei 5 von 6 Kindern nach einmaliger oraler Gabe einen bleibenden Ductusverschluß (26). M.A. Heymann war mit einer wesentlich geringeren Dosierung von 0,1 mg/kg bei 8 von 10 Kindern ebenfalls nach einmaliger Verabreichung erfolgreich (39). Andere Autoren berichten dagegen von Versagern bei höheren Dosen: A. Beitzke verabreichte 0,2mg/kg und H.H. Ivey 0,3 mg/kg. Beide gaben diese Dosis 2-4 mal oral und z.T. auch rektal im Abstand von 24 Stunden, jedoch ohne Erfolg (3,42).

Die unterschiedlichen Stadien des Atemnotsyndroms der Frühgeborenen und der jeweilige verschiedene Reifegrad erschweren einen Vergleich. Möglicherweise spielen beide Faktoren beim Erfolg des Ductusverschlusses mit Indomethazin eine Rolle (59).
Auch die frühzeitige Verabreichung scheint wichtig zu sein (14, 52,53,56).
Gleichzeitig verabreichtes Furosemid vermindert eventuell die Wirkung von Indomethazin (27). Auch die unterschiedliche Intensivtherapie der einzelnen Zentren (Beatmungsmodus, Flüssigkeitsbilanzierung, etc.) könnte zu den verschiedenen Ergebnissen beitragen (56).

Zum Teil sind die Ductusverschlüsse nur passager (59,67).
Neal berichtete z.B. von 11 Patienten, die mit Indomethazin behandelt wurden. Von diesen 11 Kindern zeigten 9 eine transitorische Besserung, aber nur bei 2 war der Ductusverschluß bleibend (59). Bei H.H.Ivey zeigten alle 6 Frühgeborenen eine vorübergehende Besserung der Ductus-Symptomatik. Die klinischen Zeichen des Ductus arteriosus kehrten jedoch bei allen 6 Patienten wieder (42).

Die Beurteilung einer erfolgreichen Indomethazin-Therapie kann nun allerdings nicht nur nach dem Kriterium erfolgen, ob der Ductus verschlossen wurde oder nicht. Auch schon eine Besserung der hämodynamischen Situation bei noch offenem Ductus arteriosus könnte die Überlebenschance der Frühgeborenen erhöhen. So berichtet H.H. Ivey, daß von den 6 Frühgeborenen, die nur eine vorübergehende Besserung unter Indomethazin zeigten, 3 Kinder wegen Herzinsuffizienz operiert werden mußten, bei 2 Patienten nach 6 Wochen ein Spontanverschluß erfolgte und 1 Kind unter Digoxintherapie entlassen werden konnte (42).

Die Indomethazin-Behandlung ist mit gewissen Risiken verbunden. So beschreibt W.D. Müller et al bei 12,5 % der behandelten Kinder und W.F. Friedman bei 30 % eine eingeschränkte Nierenfunktion (26, 56). M.V. Betkerur fand bei 51 % und H.L. Halliday sogar bei 67 % eine gestörte Nierentätigkeit (4,32). H.H. Ivey et al berichtet von gastrointestinalen Blutungen, Anurie, und Urämie bei bis zu 17 % der behandelten Kinder (42).

Da die Prostaglandininhibitoren die Thrombozytenaggregation hemmen, kann es auch zu schweren Hämorrhagien kommen (35). Gerade bei Frühgeborenen sind Blutungen aber eine gefürchtete Komplikation. Falls nun bei einer erfolglosen Indomethazin-Behandlung eine operative Unterbindung des Ductus arteriosus nötig werden sollte, könnte dies besonders verhängnisvoll sein.
Wegen dieser Risiken wird empfohlen, Indomethazin nur dann anzuwenden, wenn die Blutgerinnungswerte und die Nierenfunktion der Kinder im Normbereich liegen (33,35,47). Auch Bilirubin sollte den Wert von 10 mg/100 ml nicht überschreiten, da es von Indomethazin aus seiner Albuminbindung verdrängt werden kann (47).

Tabelle 1 Pharmakologischer Verschluß des persistierenden Ductus arteriosus mit Indomethazin bei Frühgeborenen

Anzahl d. Kinder	Erfolge n	Erfolge %	Publikationsjahr und Autor	Literaturverz. Nr.
6	0	0	1979 H.H. Ivey	42
12	0	0	1980 A. Beitzke	3
7	2	28,6	1979 R.W. Cooke	18
24	7	29	1981 D.R.S. Smith	70
16	7	44	1979 W.D. Müller	56
48	33	69	1981 J. Späth	71
14	11	78,6	1981 H. Frisch	28
10	8	80	1976 M.A. Heymann	39
6	5	83	1976 W.F. Friedman	26
18	15	83,3	1980 R. G'omez	29
24	22	91,7	1981 T.A. Merritt	55

1939 berichteten Gross und Hubbard zum erstenmal über die erfolgreiche Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus (31). Die Operation war bis zur Anwendung von Indomethazin die einzige Therapie des Ductus arteriosus.

Die Überlebensrate von Frühgeborenen, deren Ductus durch eine Ligatur unterbunden wurde, wird in der Literatur mit Werten angegeben, die zwischen 50 und 91,3 % liegen (3,9).

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einiger Veröffentlichungen aufgeführt. Abgesehen von dem Bericht von Finucane et al (24) handelt es sich bei allen Kindern um solche mit Atemnotsyndrom.

Tabelle 2 Operative Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus beim Frühgeborenen

Anzahl d. Kinder	Früh/Spät-letalität %		Gesamt-letalität n	%	Publikations-jahr u. Autor	Literatur-verzeichn. Nr.
23	4,3	4,3	2	8,7	1980 A. Beitzke	3
15	20	steht noch aus			1980 A. Beitzke	3
42	--	--	8	19	1981 W. Wahl	77
22	4	1	5	23	1976 D.R.Clarke	15
40	--	--	12	30	1981 B.T.Finucane	24
45	--	--	14	31	1977R.W.A Jones	46
33	12,1	21,2	8	33	1979 N.W. Salom	66
14	--	--	5	35,7	1980 F. Unger	76
21	--	--	8	38	1975 D.W.Thibeault	74
9	--	4	4	44	1973 B.L. Horsley	41
11	1	4	5	45	1978 C.M. Naulty	65
14	--	--	7	50	1981 B. Brandt	9

Da bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte, welcher Behandlung der Vorzug zu geben ist, erfolgte in verschiedenen Kliniken die operative Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus

erst nach erfolgloser Indomethazin - Therapie (29,35,70,71).

Es soll nun anhand dieser Arbeit untersucht werden, ob der Zeitpunkt der Operation bzw. das Lebensalter der Kinder und die Erwägung der pulmonalen Symptomatik für den Krankheitsverlauf und die Letalität eine Rolle spielen. In einem weiteren Schritt wird schließlich versucht, Risiko und Chancen der Operation in die Indikationsstellung miteinzubeziehen.

2. KRANKENGUT UND METHODEN

In einer retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und Ductus arteriosus in einem Zeitraum vom 1.5.79 bis zum 13.4.81 anhand vom Krankenblättern, Röntgenbildern und Operationsberichten analysiert.

In diesem Zeitraum wurden insgesamt ca 1200 Frühgeborene im Krankenhaus behandelt. Die Letalität dieser Kinder lag zwischen 3,5 % und 5 %.

Bei den Frühgeborenen in unserer Untersuchung handelte es sich um 15 Mädchen und 10 Jungen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 1459 $\pm$ 595 g (650 - 3500 g). Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, daß 72 % der Frühgeborenen zwischen 650 und 1500 g wogen und 96 % ein Geburtsgewicht unter 2500 g hatten. Damit erfüllen sie sowohl vom Gewicht als auch vom Gestationsalter her gesehen die Kriterien eines Frühgeborenen (25). Das Kind mit dem Geburtsgewicht von 3500 g war in der 31. Schwangerschaftswoche geboren (nach klinischen Reifezeichen gerechnet) und ist somit nach der geburtshilflichen Definition noch zu den Frühgeborenen zu rechnen (25,79).

Tabelle 3 Geburtsgewicht von 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und persistierendem Ductus arteriosus

Geburtsgewicht in g	Anzahl der Patienten n	%
bis 1000	6	24
1001 - 1500	12	48
1501 - 2000	4	16
2001 - 2500	2	8
2501 - 3000	-	-
3001 - 3500	1	4

Das mittlere Gestationsalter der Kinder lag bei 30,9 $\pm$ 2,8 (26-36). Die Schwangerschaftswoche wurde jeweils nach den klinischen Reifezeichen angegeben. Tabelle 4 zeigt die prozentuale Verteilung des Gestationsalters der 25 Frühgeborenen. Insgesamt wurden 76 % vor oder in der 33. Schwangerschaftswoche geboren.

Tabelle 4 Gestationsalter von 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und persistierendem Ductus arteriosus

Schwangerschaftswoche	Anzahl der Patienten n	%
26 - 29	8	32
30 - 33	11	44
34 - 36	6	24

Das Kind, das in der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurde, hatte ein Geburtsgewicht von 2460 g.

Alle Kinder hatten vor der Operation hyaline Membranen 1,2 oder 3 (Einteilung s.u.). Sie mußten noch am Aufnahmetag beatmet werden und waren durchgehend bis zur Operation respiratorabhängig. Die Beatmung erfolgte mit dem Bourns BP 200, dem Heyer- und dem Bennetrespirator. Die Sauerstoffkonzentrationen wurden so gewählt, daß die transkutanen und arteriellen P_{o2} - Werte möglichst über 60 mm Hg lagen. Um dies zu erreichen, waren Sauerstoffkonzentrationen von bis zu 100 % nötig.

Die Beurteilung der Röntgenbilder erfolgte nach den folgenden Gesichtspunkten:

Hyaline Membranen Stadium 1: Feinretikuläre Lungenzeichnung - fokale Atelektasen und Überbelüftung wechseln ab- positives Luftbronchogramm

Stadium 2: Die Atelektasen nehmen zu - die Lunge wird weisser – positives Luftbronchogramm

Stadium 3: Totalatelektase - die Lunge ist ganz weiß - positives Luftbronchogramm.

Interstitielles Emphysem

Bronchopulmonale Dysplasie: Zunehmend grobe Atelektasen und Emphysemanteile wechseln ab - zunehmende Überblähung der Lunge

Bei 2 Kindern wurde die Diagnose des persistierenden Ductus arteriosus auf Grund einer Herzkatheteruntersuchung gestellt. Bei den übrigen Kindern wurden die folgenden klinischen Kriterien angewandt:

Hebende Pulse
epigastrische Pulsationen
Systolikum
Hepatomegalie.

Hepatomegalie und gleichzeitig auftretende Ödeme wurden als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz gewertet, sofern keine Hinweise für eine Erkrankung vorlagen, die eine ähnliche Symptomatik hervorruft.
Bei Auftreten von kardialen Dekompensationszeichen wurde eine Glykosidtherapie mit Digoxin und eine diuretische Behandlung mit Furosemid eingeleitet. Die tägliche Flüssigkeitsmenge wurde auf weniger als 50 ml/kg reduziert.

Von den Frühgeborenen erhielten 4 Kinder Indomethazin, jedoch ohne Erfolg. Die Einzeldosis betrug 0,2 mg/kg. Sie wurde bis zu dreimal im Abstand von 8 Stunden gegeben. Ein Frühgeborenes erhielt ebenfalls ohne Erfolg 2-3 mg/kg und zwar zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Die Frühgeborenen erhielten eine Intubationsnarkose mit Lachgas und Sauerstoffgemisch. In Rechtsseitenlagerung erfolgte die Thorakotomie im 4. oder 5. ICR links. Die Operation wurde zu 50 % retropleural und zu 50 % transpleural durchgeführt. In der Regel wurde eine 3-fache Umstechungsligatur mit 5-o-Prolene angewandt. Eine Pleuradrainage wurde angelegt.

Die Kinder wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (=12 Kinder) wurde innerhalb von 3 Tagen nach gestellter Diagnose operiert, Gruppe 2 (= 13 Kinder) zwischen 4 und 19 Tagen.
Innerhalb der Gruppe 1 und 2 gab es noch eine Unterteilung in
Gruppe a) hatte bis zur Operation keine Lungenkrankheit (Gruppe 1a = 6 Kinder, Gruppe 2a = 7 Kinder)
Gruppe b) entwickelte zwischen dem Tag der Diagnosestellung und der Operation eine bronchopulmonale Dysplasie und/oder ein interstitielles Emphysem. (Gruppe 1b = 4 Kinder
Gruppe 2b = 3 Kinder).

Gruppe c) hatte bereits vor der Diagnose des Ductus arteriosus eine bronchopulmonale Dysplasie. (Gruppe 1c = 2 Kinder
Gruppe 2c = 3 Kinder)

Gruppe 1a, b und c war mit Gruppe 2a, b und c nach Geburtsgewicht und Schwangerschaftswoche jeweils vergleichbar.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Gruppe 1 war 1616 $\pm$ 749 g (750 - 3500 g), in Gruppe 2 lag es bei 1314 $\pm$ 382 g (650-2040 g).
Das Gestationsalter ergab in Gruppe 1: 31,2 $\pm$ 3 (26-36)
in Gruppe 2: 30,6 $\pm$ 2,7 (27-35).
Die Gesamtbeobachtungszeit der Gruppe 1 betrug 75 Tage ($\pm$ 84,2), während Gruppe 2 durchschnittlich 156 Tage ($\pm$ 196) lang beobachtet wurde.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine rein deskriptive Analyse. Außer der Berechnung des Mittelwertes und der einfachen Standardabweichung war eine weitere Statistik aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

3. ERGEBNISSE

3.1.1 Überblick über prä- und postoperative Daten

Alle Frühgeborenen zeigten klinische Zeichen eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus. Ihre Verteilung wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Klinische Zeichen eines hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus bei 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom

Klinische Zeichen	Anzahl der Patienten n	%
hebende Pulse	24	96
Systolikum	23	92
Hepatomegalie	14	56 +
epigastrische Pulsationen	10	40

+ Von diesen 14 Kindern mit Hepatomegalie hatten 7 gleichzeitig eine Infektion.

Mit einer Ausnahme zeigten alle Kinder hebende Pulse.
Auch ein Systolikum war bei fast allen Frühgeborenen außer bei 2 vertreten.
Eine Hepatomegalie zeigten noch 56 %, während epigastrische Pulsationen nur bei 40 % der Kinder in Erscheinung traten.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über alle Patienten der Untersuchung in den verschiedenen Gruppen.

Tabelle 6 25 Frühgeborene mit persistierendem Ductus arteriosus und Atemnotsyndrom
(es ist jeweils das Lebensalter in Tagen angegeben).

Gruppe 1 Operation 0 - 3 Tage nach Diagnosestellung

Patienten Nr.	Operations-Alter	Differenz zwischen Operationsalter und Diagnosestellung	Todesursache	Gesamtbeobachtungszeit
a) Patienten ohne Lungenkrankheit vor der Operation				
1	10	0	--	275
2	4	0	--	432
3	3	1	Hämatocephalus	10
4	9	1	Plötzlicher Kindstod	100
5	8	2	--	509
6	87	3	--	427
b) Patienten, die zwischen der Diagnosestellung und der Operation ein interstitielles Emphysem und/oder eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelt haben.				
7	7	1	Hämatocephalus	8
8	4	2	Pneumonie	40
9	8	2	Herz- und Kreislaufinsuffizienz	9
10	6	3	Hämatocephalus	13
c) Patienten, die bereits vor der Diagnosestellung eine bronchopulmonale Dysplasie hatten				
11	16	2	Pneumonie	45
12	6	3	Pneumonie	14

Tabelle 6 Fortsetzung:

Gruppe 2 Operation zwischen 4 und 19 Tagen nach der Diagnosestellung.

Patienten Nr.	Operations-Alter	Differenz zwischen Operationsalter und Diagnosestellung	Todesursache	Gesamtbeobachtungszeit
a) Patienten ohne Lungenkrankheit vor der Operation				
13	65	4	--	89
14	12	4	--	658
15	10	5	--	301
16	6	6	--	196
17	17	6	Pneumonie	77
18	12	7	--	96
19	33	19	--	61
b) Patienten, die zwischen der Diagnosestellung und der Operation ein interstitielles Emphysem und/oder eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelt haben.				
20	35	10	--	298
21	14	11	Herz-und Kreislaufinsuffizienz	14
22	20	18	--	233
c) Patienten, die bereits vor der Diagnosestellung eine bronchopulmonale Dysplasie hatten				
23	14	4	bronchopulmonale Dysplasie	3 70
24	37	4	"	120
25	11	5	Hämatocephalus	12

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über einige wichtige Durchschnittswerte der Frühgeborenen in unserer Untersuchung.

Tabelle 7 Frühgeborene mit Atemnotsyndrom und persistierendem Ductus arteriosus

	Gruppe 1		Gruppe 2	
Alter bei der Diagnosestellung des Ductus arteriosus in Tagen	12,5 ± 22,8	(2-84)	14,1 ± 18	(4-61)
Operationsalter in Tagen	14,3 ± 23	(3-87)	22 ± 16	(6-65)
Operationsgew. in g	1647 ± 1048	(720 - 4670)	1453 ± 344	(920-2040)
präoperative Beatmungstage	14,3 ± 23	(3-87)	22 ± 16	(6-65)
postoperative Beatmungstage	18,6 ± 22	(1-57)	75 ± 84	(1-283)

3.1.2 Postoperative Komplikationen und Letalität

Tabelle 8 Postoperative Komplikationen von 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und ligiertem Ductus arteriosus

Postoperative Komplikationen:	Patienten		Letalität Früh-		Spät-		Gesamtletalität	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pulmonale Komplikationen:								
Pneumothorax	7	28	--	--	--	--	--	--
Pneumonie	5	20	1	20	3	60	4	80
bronchopulmonale Dysplasie	16	64	--	--	2	12,5	2	12,5
interstitielles Emphysem	13	52	--	--	--	--	--	--
Hämatocephalus	4	6	4	100	--	--	4	100
Herz/Kreislaufinsuffizienz	2	8	2	100	--	--	2	100
Niereninsuffizienz	2	8	--	--	--	--	--	--

Da manche Kinder mehrere Komplikationen erlitten, ergibt die Summe mehr als 100 %.

Insgesamt ergaben sich 49 Komplikationen, die allein die Lunge betrafen, wobei die bronchopulmonale Dysplasie und das interstitielle Emphysem überwiegen.

Sieben Mal trat ein Pneumothorax auf. Drei davon ereigneten sich zwischen dem 3. und 9. postoperativen Tag und zwar rechtsseitig. Sie sind mit großer Wahrscheinlichkeit Beatmungskomplikationen. Die anderen 4 lagen links und fanden innerhalb von 24 Stunden postoperativ statt. Von diesen 4 Kindern hatten 2 kurz zuvor ein interstitielles Emphysem, so daß der Pneumothorax hier möglicherweise als Beatmungskomplikation aufzufassen ist. Bei den

anderen beiden Pneumothoraces ist ein direkter Zusammenhang mit einer ungenügenden Pleuradrainage möglich. Beide Kinder wurden transpleural operiert.

Insgesamt sind 46,2 % aller Todesfälle pulmonaler Natur. Die Pneumonie nimmt in der Gesamtletalität einen Anteil von 31,8 % ein. Zu Lasten der bronchopulmonalen Dysplasie gehen 15,4 %. Die beiden Kinder, die an bronchopulmonaler Dysplasie starben, gehörten zur Gruppe 2 c. Sie entwickelten diese Krankheit am 9. und 10. Lebenstag bevor ein Verdacht auf einen persistierenden Ductus arteriosus vorlag.
Das Gestationsalter und Geburtsgewicht der Kinder, die an Hämatocephalus starben, wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Gestationsalter und Geburtsgewicht von 4 an Hämatocephalus verstorbenen Frühgeborenen mit Ductus arteriosus und Atemnotsyndrom

Patient Nr.	Schwangerschaftswoche	Geburtsgewicht in g	Operationsalter (in Tagen)	Todesalter	Frühletalität
3	32	1660	3	10	+
7	26	750	7	8	+
10	36	2460	6	13	+
25	28	850	11	12	+

Zu Lasten des Hämatocephalus gehen 30,8 % der Gesamtsterbefälle. Alle 4 verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Zwei der Frühgeborenen hatten gleichzeitig eine Pneumonie bzw. eine Sepsis und alle 4 entwickelten ein interstitielles Emphysem.

Von den 25 Frühgeborenen starben 2 Kinder an Herz- und Kreislaufinsuffizienz am Operations- bzw. am 1. postoperativen Tag. Das entspricht einem Anteil von 15,4 % an der Gesamtletalität. Beide Kinder waren jeweils der Gruppe 1 b und 2 b zugeordnet. Sie entwickelten in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation

zusätzlich zu einem interstitiellem Emphysem bzw. einer bronchopulmonaler Dysplasie eine Rechtsherzinsuffizienz.

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, daß zwischen Gruppe 1 a und 2 a nur ein geringer Unterschied in der Letalität besteht. In Gruppe 1 a und 2 a sind von insgesamt 13 Kindern 3 verstorben. Das entspricht einer Frühletalität von 7,7 % (1 von 13 Kindern) und einer Spätletalität von 15,4 % (2 von 13 Kindern).

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über das Geburtsgewicht und Gestationsalter der Kinder der Gruppe a.

Tabelle 10 Geburtsgewicht, Gestationsalter und Letalität der Frühgeborenen der Gruppe a

Geburtsgewicht in g	n	%	Letalität Früh-	Letalität Spät-	Gesamtletalität n	Gesamtletalität %
bis 1000	2	15	--	--	--	--
1001 - 1500	7	54	--	2	2	29
1501 - 2000	3	23	1	--	1	33
2001 - 3500	1	8	--	--	--	--
Schwangerschaftswoche						
26. - 29.	4	31	--	1	1	25
30. - 33.	7	54	1	1	2	29
34. - 36.	2	15	--	--	--	--

In Gruppe b lag der Anteil der Frühletalität mit 57 % (4 von 7 Kindern) bedeutend höher. Ein weiteres Kind starb am 36. postoperativen Tag an Pneumonie. Damit beträgt die Gesamtletalität der Gruppe b 71 % (5 von 7 Kindern).

In der Gruppe c ergab sich eine Letalität von 100 %. Von den 5 Kindern starben 3 noch innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage, die anderen beiden am 87. und 356. postoperativen Tag. Das entspricht einer Frühletalität von 60 % und einer Spätleta-

lität von 40 %.

Insgesamt ergibt sich also bei den 25 Frühgeborenen eine Frühletalität von 28 % (7 Kinder) und eine Spätletalität von 24 % (6 Kinder), wobei die Kinder der Gruppe 1 a und 2 a den geringsten Anteil in der Gesamtletalität einnehmen.

Die Abbildungen 1-3 stellen die Lebensdauer bzw. Beobachtungszeit und Letalität der Gruppen a, b und c in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht dar. Dabei wird deutlich, daß die Frühgeborenen der Gruppe a mit einem Geburtsgewicht unter 1200 g eine Überlebenschance haben. Alle 4 konnten in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Tabelle 11 zeigt einige Daten dieser Kinder.

Tabelle 11 4 Frühgeborene mit persistierendem Ductus arteriosus und Atemnotsyndrom der Gruppe 1 a und 2 a

Patienten Nr.	Geburtsgew. in g	Schwangerschaftswoche	Zeitspanne zwischen Diagnosestellung u. Operation in Tagen	Operationsalter (in Tagen)	Entlassungsalter
13	650	28	4	65	89
18	920	27	7	12	96
19	1050	27	19	33	61
1	1200	31	0	10	119

Abbildung 1: Letalität und Beobachtungszeit der Gruppe Ia und IIa in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

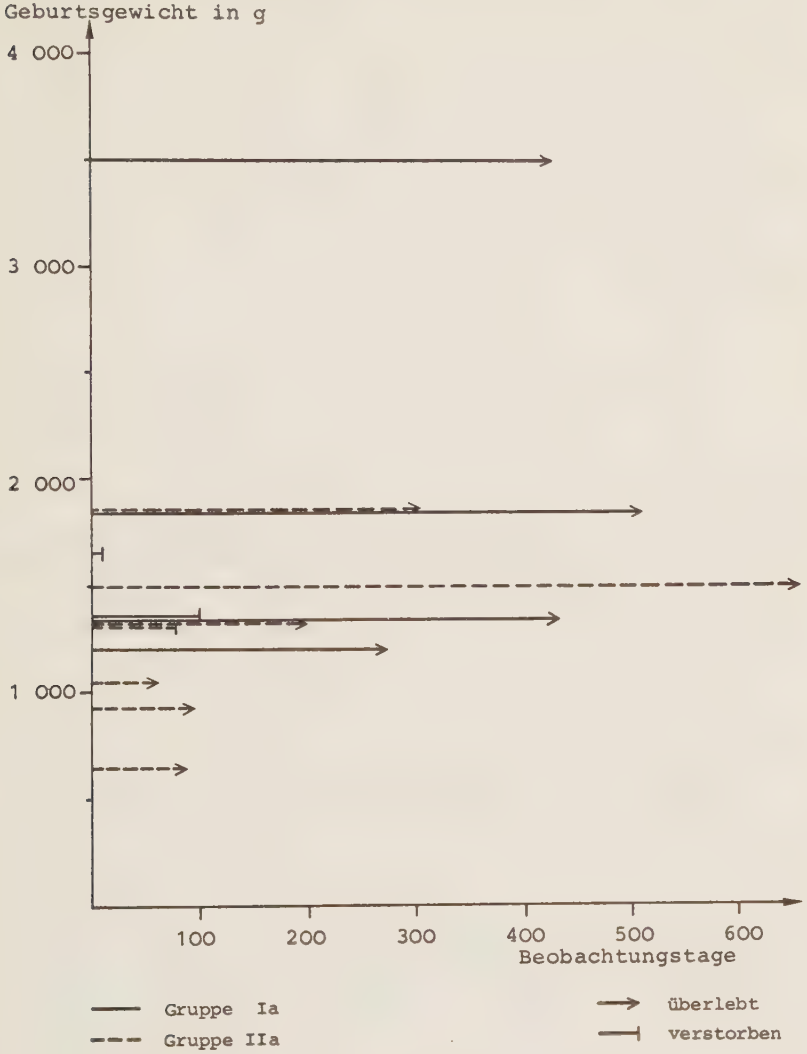


Abbildung 2: Letalität und Beobachtungszeit der Gruppe Ib und IIb in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

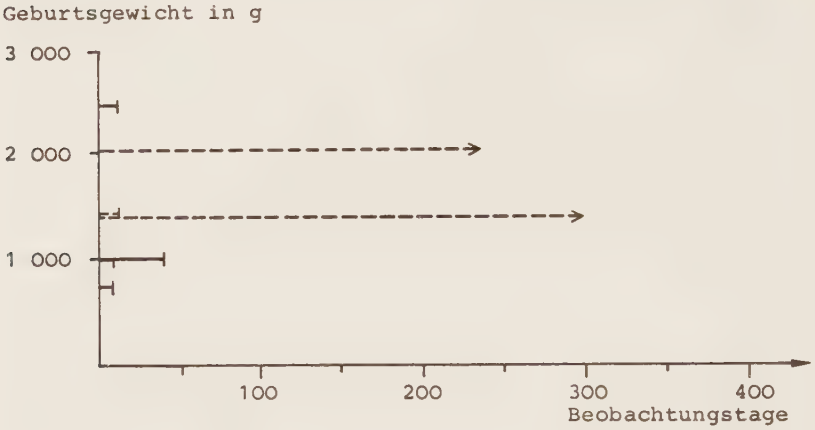
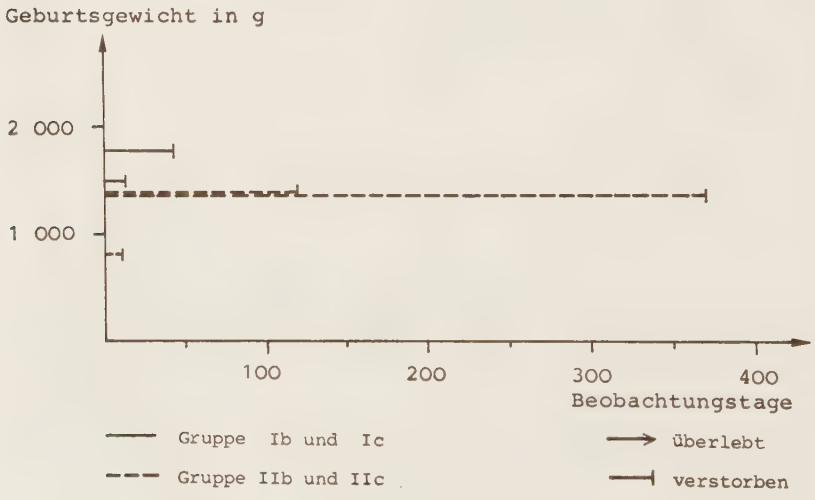


Abbildung 3: Letalität und Beobachtungszeit der Gruppe Ic und IIc in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht



3.2 Die Frühgeborenen der Gruppe 1 b und 2 b

Tabelle 12 Die 7 Patienten der Gruppe b
(Es ist jeweils das Alter in Tagen angegeben)

Patienten Nr.	Alter bei der Diagnosestellung des Ductus arteriosus	Interstitielles Emphysem	Operationsalter	Bronchopulmonale Dysplasie
7	6	7	7	--
8	2	4	4	28
9	3	4	6	13
10	6	7	8	--
20	25	-	35	35
21	3	9	14	13
22	2	-	20	5

Bei allen Patienten der Gruppe b hat sich der Allgemeinzustand in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation verschlechtert. Die Kinder zeigten außer dem Frühgeborenen mit der Nr. 7 rezividierende Sauerstoff- und Blutdruckabfälle.
Die Kinder mit der Nr. 7 und 10 starben am ersten postoperativen Tag an Hämatocephalus. Beide hatten kurz vor der Operation ein interstitielles Emphysem entwickelt.
Ebenfalls ein interstitielles Emphysem vor der Operation, dem postoperativ eine bronchopulmonale Dysplasie folgte, hatten 2 Kinder bekommen (Nr. 8 und 9). Eines davon verstarb am 36. postoperativen Tag an Pneumonie, das andere an Herz- und Kreislaufinsuffizienz am 1. postoperativen Tag.
Die Frühgeborenen Nr. 20 und 22 bekamen in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation eine bronchopulmonale Dysplasie. Bei beiden stellte sich am Beobachtungsende nach 233 bzw. 298 Tagen jetzt als Folge der Lungenschädigung ein Cor pulmonale ein.
Das Kind mit der Nr. 21 entwickelte in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation (= 11 Tage) zuerst ein interstitielles Emphysem und dann 4 Tage später eine

bronchopulmonale Dysplasie. Es verstarb innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation an Herz - und Kreislaufinsuffizienz. Seit der Diagnosestellung des Ductus arteriosus hatte es eine Rechtsherzinsuffizienz bekommen, und bereits vor der Operation mußte es wegen eines Herzstillstandes reanimiert werden. Ebenso entwickelte das Kind mit der Nr. 9 in der Zeit zwischen Diagnosestellung und Operation (=2 Tage) eine Rechtsherzinsuffizienz. Es verstarb noch am Operationstag an Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Bei beiden Frühgeborenen (Nr. 9 und Nr. 21) waren keine anderen Herzfehler bekannt.

3.3 Die pulmonale Situation der Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus und Atemnotsyndrom

3.3.1 Bronchopulmonale Dysplasie und interstielles Emphysem

Von 25 Kindern hatten 16 eine bronchopulmonale Dysplasie. Das entspricht einem Anteil von 64 %. Die Kombination bronchopulmonale Dysplasie und interstitielles Emphysem tritt insgesamt 10 mal auf. Das heißt in diesem Fall, daß bei 62,5 % dieser Frühgeborenen dem interstitiellen Emphysem eine bronchopulmonale Dysplasie folgt, und zwar in einer Zeitspanne zwischen 1 und 118 Tagen.
Nur ein interstitielles Emphysem hatten 3 Kinder. Das eine gehörte zur Gruppe 1 a und entwickelte das Emphysem am 1. postoperativen Tag. Es verstarb am 7. postoperativen Tag an einem Hämatocephalus. Die anderen beiden Frühgeborenen waren der Gruppe b zugeteilt und entwickelten das interstitielle Emphysem innerhalb von 24 Stunden vor der Operation. Sie starben beide am ersten postoperativen Tag an Herz- und Kreislaufinsuffizienz bzw. Hämatocephalus.
Die Verteilung der bronchopulmonalen Dysplasie innerhalb der Gruppen wird aus Tabelle 13 deutlich.

Tabelle 13 Häufigkeit der bronchopulmonalen Dysplasie bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und persistierendem Ductus arteriosus

Gruppe	Gesamtzahl der Kinder	Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie	
		n	%
1 a	6	2	33,2
1 b	4	2	50
1 c	2	2	100
2 a	7	4	57
2 b	3	3	100
2 c	3	3	100

Die Häufigkeit der bronchopulmonalen Dysplasie in Gruppe 1 a und 1 b beträgt zusammen 40 %, in Gruppe 2 a und 2 b dagegen liegt sie bei 70 %. Sie ist also bei den Kindern, deren Ductus arteriosus spät verschlossen wurde, deutlich erhöht. Gruppe 1 c und 2 c wurde nicht berücksichtigt, da bei ihnen je bereits vor dem Verdacht auf einen persistierenden Ductus arteriosus eine bronchopulmonale Dysplasie vorlag.

Berücksichtigt man bei der Berechnung der postoperativen Beatmungsdauer nur die überlebenden Kinder der Gruppe a und b, einschließlich der Kinder, die erst nach 90 Tagen postoperativ verstarben, da Frühverstorbene die Werte verfälschen, so ergeben sich folgende Werte: Die Frühgeborenen der Gruppe 1 a (= 5 Kinder) wurden 29,4 $\pm$ 29,1 Tage (1 - 64 Tage) postoperativ beatmet und bei Gruppe 2 a (= 6 Kinder) war 24,8 $\pm$ 17,5 (5-47) Tage lang eine Beatmung erforderlich.

Die Kinder der Gruppe 1 b waren alle bereits vor 90 Tagen postoperativ verstorben und in der Gruppe 2 b wurden 2 Kinder je 81 und 138 Tage postoperativ beatmet.

3.3.2 Die Frühgeborenen mit hyalinen Membranen im Stadium 3

Sechs Kinder hatten bereits in den ersten beiden Lebenstagen hyaline Membranen im Stadium 3. Von diesen Frühgeborenen entwickelten 5 Kinder zwischen dem 5. und 13. Lebenstag eine bronchopulmonale Dysplasie. Ein Frühgeborenes bekam nur ein interstitielles Emphysem und verstarb am 7. postoperativen Tag an Hämatocephalus (Patient Nr. 3). Tabelle 14 gibt einen Überblick über den Krankheitsverlauf dieser Kinder.

Tabelle 14 Frühgeborene mit hyalinen Membranen im Stadium 3 und persistierendem Ductus arteriosus

Abkürzungen: i.E. = interstitielles Emphysem
br.D.= bronchopulmonale Dysplasie
Op. = Operationsalter

(Es ist jeweils das Lebensalter in Tagen angegeben).

Gruppe/ Patienten Nr.	Diagnosealter	i.E.	br.D.	Op.	Todesursache	Todesalter
1a/3	2	3	--	3	Hämatocephalus	10
1b/10	3	4	13	6	Hämatocephalus	13
1c/12	3	-	5	9	Pneumonie	14
2b/22	2	-	5	20	--	
2c/21	10	9	9	14	bronchopulmonale Dysplasie	370
2c/25	6	5	5	11	Hämatocephalus	12

In dieser Gruppe starben 5 von 6 Kindern. Das entspricht einer Letalität von 83 %.

Die Ausprägung hyaliner Membranen im Stadium 3 führt bei unseren Frühgeborenen frühzeitig (2-10 Tage) zur Ausbildung von bronchopulmonaler Dysplasie und ist mit einem hohen Risiko belastet. Die Ductusligatur kann die infauste Prognose kaum beeinflussen.

3.3.3 Die inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen bei der Beatmung der Frühgeborenen vor der Operation

Die Beurteilung der Beatmungssituation erwies sich als schwierig, weil die arterielle Blutgasanalytik nicht durchgehend gemacht wurde. Als Hauptparameter wurde der Fio_2 - Wert benützt.
Unter dem Fio_2 - Wert versteht man die Sauerstoffkonzentration in der Einatmungsluft. Eine Sauerstoffkonzentration von 100 % entspricht einem Fio_2 von 1 (48,50,78). Unter Vernachlässigung der Beatmungsdrücke und Beatmungsintervalle zeigt sich beim Fio_2 zum Diagnosezeitpunkt die günstigste Situation, die sich trotz Flüssigkeitsrestriktion und eventueller Digitalisierung bei Herzinsuffizienz bis zum Operationstermin wieder verschlechterte.

Am Aufnahmetag hatten alle Kinder der Gruppe a und b mit einer Ausnahme einen Fio_2 - Wert von über 0,5. Alle Patienten bis auf einen, hatten an dem Zeitpunkt, an dem der Ductus arteriosus diagnostiziert wurde, ihren niedrigsten Fio_2 - Wert.
Einen Tag vor der Operation war der Fio_2 - Wert mit einer Ausnahme angestiegen oder gleichgeblieben.
Kurz vor der Operation ergab sich ein ähnliches Bild. Außer bei 3 Patienten fand sich ein Wert unter 0,5 in Gruppe a, während bei den Frühgeborenen in Gruppe b bis auf 2 Kinder Fio_2 - Werte über 0,5 nötig waren.

Die Fio_2 - Werte der Gruppe a und b

Gruppe	Aufnahmetag = 1	Tag der Diagnosestellung = 2	1 Tag vor der Operation = 3	1 Stunde vor der Operation = 4
1a	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,3
1b	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4
2a	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1
2b	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3

Abb.4a: Fi O_2 - Werte der Gruppe 1a und 2a

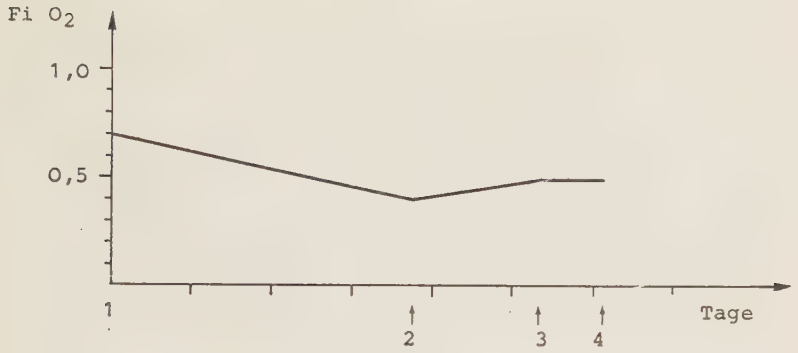
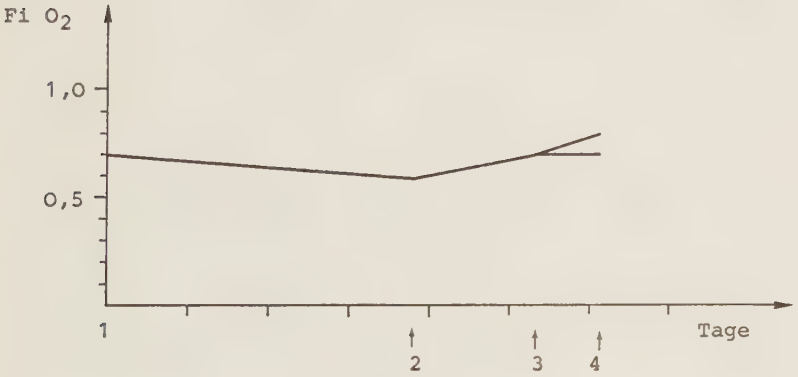


Abb.4b: Fi O_2 - Werte der Gruppe 1b und 2b



1 = Aufnahmetag
2 = Tag der Diagnosestellung
3 = 24 h vor der Operation
4 = 1 h vor der Operation

4. DISKUSSION

4.1 Interpretation der Werte

Es gab in unserer Untersuchung keine Todesfälle, die mit der Operation in primärem Zusammenhang stehen. Das unmittelbare Operationsrisiko betrug 0 %.

Von insgesamt 7 Pneumothoraces ereigneten sich 4 innerhalb von 24 Stunden postoperativ links. Zwei dieser Frühgeborenen hatten aber kurz vorher ein interstitielles Emphysem, so daß diese Pneumothoraces als Beatmungskomplikationen aufzufassen sind. Somit könnten 2 der 7 Pneumothoraces in Verbindung mit der Operation stehen. Die postoperative Komplikationsrate betrug also höchstens 8 % (2 Komplikationen bei 25 Frühgeborenen). Bedenkt man, daß insgesamt 49 postoperative Komplikationen auftraten, die nicht primär auf die Ligierung des Ductus arteriosus zurückzuführen sind, so stellt sich die Operation als ein risikoarmes Verfahren dar.

Unsere Frühletalität mit 28 % und Spätletalität mit 24 % erscheint im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen relativ hoch (siehe Tabelle 2).

Insgesamt wurden in demselben Zeitraum im Krankenhaus ca 1200 Frühgeborene behandelt. Die Letalität dieser Kinder lag zwischen 3,5 % und 5 %. Bei den Patienten dieser Untersuchung handelt es sich also um eine besonders negative Auslese.

Bei der Spätletalität spielt möglicherweise die unterschiedlich lange Beobachtungszeit eine Rolle. So verstarben 3 unserer Kinder erst nach dem 90. postoperativen Tag. Auch war der Anteil der bronchopulmonalen Dysplasie mit 64 % im Vergleich zu anderen Untersuchungen um mehr als das 3-fache erhöht. So trat in der Veröffentlichung von Tschelniessig et al die bronchopulmonale Dysplasie mit einer Häufigkeit von 17,4 % auf, und bei Smith et al fand sich ein ähnlicher Prozentsatz mit 18,2 (3,70). Es zeigt sich, daß das Krankengut aufgrund dieser großen Differenz nicht direkt vergleichbar ist. Ein weiterer Vergleich mit

anderen Autoren ist schwierig, da sie sich auf unterschiedliche radiologische Kriterien stützen.

Die bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen ist eine gefürchtete Komplikation, da sie den Krankheitsverlauf erschwert. Die künstliche Beatmung mit endotrachealer Intubation, hohem Druck und hoher Sauerstoffkonzentration sowie die Beatmungsdauer sollen zur Pathogenese dieser Erkrankung beitragen (8,21,64,75). Auch die verabreichte Flüssigkeitsmenge und individuelle Faktoren, wie z.B. die jeweilige Unreife der Frühgeborenen, der Schweregrad des Atemnotsyndroms oder andere zugrunde liegende Lungenkrankheiten, sowie der Ductus arteriosus könnten eine Rolle spielen (7,11,12, 64,72).

Insgesamt starben 30,8 % der Kinder an Pneumonie und bei 15,4 % der Frühgeborenen war eine bronchopulmonale Dysplasie die Todesursache.

Weitere 30,8 % verstarben an einem Hämatocephalus. Diese Todesursache trat bei allen 4 Kindern innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage auf und war mit anderen Komplikationen wie Infekte und interstitielles Emphysem vergesellschaftet. Der hohe Anteil des Hämatocephalus ist dadurch zu erklären, daß die Blutgefäße bei Frühgeborenen mechanisch leicht verletzlich sind. Die beim Atemnotsyndrom bestehende Azidose und der Sauerstoffmangel begünstigen eine Blutung noch zusätzlich (2,80).

Der größte Teil der Todesfälle, nämlich 77 %, ist also auf die Lungensituation und Unreife der Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom zurückzuführen. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren veröffentlicht (9,12,61,65,66).

Aus Abbildung 4 geht hervor, daß die Frühgeborenen am Aufnahmetag durchschnittlich einen relativ hohen Fio_2 - Wert benötigten. Mit einer Ausnahme lag er bei allen über 0,5. Das war wohl durch das Atemnotsyndrom bedingt. Die Kinder wurden alle noch am Aufnahmetag intubiert. Durch die Beatmung bessert sich die pulmonale Situation und der Lungengefäßwiderstand sinkt. Dadurch wird ein Links-Rechts Shunt durch den offenen Ductus arteriosus möglich (46).

Alle Kinder mit einer Ausnahme hatten am Tag der Diagnosestellung des Ductus arteriosus, d.h. als er hämodynamisch wirksam wurde, ihren niedrigsten Wert. Bis zur Operation stieg der Fio_2 - Wert wieder an. Es ist verständlich, daß er vor der Operation in Gruppe b durchschnittlich höher lag als in Gruppe a, da sich die Frühgeborenen der Gruppe b ja in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation des Ductus arteriosus ein interstitielles Emphysem bzw. eine bronchopulmonale Dysplasie zugezogen hatten.

Aus Tabelle 6 und Abbildung 1-3 wird deutlich, daß zwischen Gruppe 1 a und 2 a nur ein geringer Unterschied in der Letalität bestand. Sie liegt hier mit insgesamt 23 % vergleichsweise niedrig. Auch Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1200 g und einem niedrigen Gestationsalter hatten eine Überlebenschance, wenn sie zur Gruppe a gehörten.

Von den 7 Kindern der Gruppe b sind noch 2 am Leben. Beide haben eine schlechte Prognose, da sie aufgrund der bronchopulmonalen Dysplasie ein Cor pulmonale entwickelt haben.

Auffallend ist, daß in dieser Gruppe 2 Kinder an Herz- und Kreislaufversagen starben und zwar innerhalb von 24 Stunden nach der Operation. Beide entwickelten in der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Ligierung des Ductus arteriosus (d.h. innerhalb von 2 und 11 Tagen) eine Rechtsherzinsuffizienz, die durch die Operation nicht mehr rückgängig gemacht werden konnte. Es war aus den Unterlagen nicht zu entnehmen, ob nicht schon ein Rechts-Links-Shunt eingetreten war, und damit die Ductusligatur die Rechtsherzbelastung erhöhte.

Die Frühgeborenen der Gruppe c verstarben zwischen dem 12. und 370. Tag. Bei 2 dieser Kinder ergab der Sektionsbericht bronchopulmonale Dysplasie mit Cor pulmonale als Todesursache. Zwei weitere starben an Pneumonie. Bei 4 der insgesamt 5 Patienten bestand also ein direkter Zusammenhang zwischen der Todesursache und der Lungensituation. Die operative Unterbindung des Ductus arteriosus konnte bei diesen Kindern keine dauerhafte Besserung mehr erzielen.

Insgesamt wird aus diesen Ergebnissen deutlich, daß die Frühgeborenen der Gruppe a mit der Letalität von 23 % eine wesentlich bessere Überlebenschance hatten als Kinder, die der Gruppe b und c zugeteilt waren und eine Letalität von 71 % und 100 % zeigten. Auch die Patienten, die bereits in den ersten beiden Lebenstagen hyaline Membranen im Stadium 3 aufwiesen, hatten eine schlechte Prognose.

In Gruppe 1 war das Auftreten der bronchopulmonalen Dysplasie mit einem Prozentsatz von 40 % gegenüber den 70 % der Gruppe 2 deutlich reduziert. Allerdings konnte dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahlen nicht auf Signifikanz geprüft werden.

Merrit et al fand in seinen Untersuchungen: Bei Frühgeborenen wurde der Ductus arteriosus innerhalb von 48,8 Stunden pharmakologisch verschlossen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, deren Ductus später behandelt wurde, war die Häufigkeit der bronchopulmonalen Dysplasie signifikant vermindert (55). E.R. Brown beobachtete dasselbe (11). Naulty et al stellte fest, daß sich die Compliance der Lunge nach operativer Unterbindung des Links-Rechts Shunts verbesserte. Er vermutet, daß das verminderte intrapulmonale Blutvolumen und der erniedrigte hydrostatische Druck der Lungengefäße ein Lungenödem mildern können (57).

Es ist vorstellbar, daß ein hämodynamisch bedeutender offener Ductus arteriosus durch Erhöhung des intrapulmonalen Blutvolumens und eine Linksherzinsuffizienz mit nachfolgendem Lungenödem die Sauerstoffdiffusion in der Lunge und ihre Compliance derart verschlechtert, daß wieder erhöhte Sauerstoffkonzentrationen und höhere Beatmungsdrücke notwendig sind. Diese könnten ihrerseits die Ausbildung einer bronchopulmonalen Dysplasie begünstigen (2,11).

Nach unseren Ergebnissen scheint das Gestationsalter, das Gewicht und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Operation weniger entscheidend zu sein für den Krankheitsverlauf als die Lungensituation.

4.2 Schlußfolgerung

Über die medikamentöse Therapie des persistierenden Ductus arteriosus mit Indomethazin sind widersprüchliche Ergebnisse bekannt. Merritt berichtete 1981 von einer Erfolgsquote von 91,7 % (22 von 24) bei mit Indomethazin behandelten Kindern (55). Friedman erzielte 1976 bei 5 von 6 Frühgeborenen einen Ductusverschluß (26). Ein solches Ergebnis könnte eine Alternative zur operativen Behandlung des Ductus arteriosus darstellen. Demgegenüber stehen aber Versagerquoten von bis zu 100 % (3,42). Die unterschiedlichen Resultate sind zum Teil darauf zurückzuführen, daß das Indomethazin zu verschiedenen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Dosen gegeben wird. Auch die Zeitspanne, die zwischen der Verabreichung liegt, ist nicht immer einheitlich (5,14, 26,52,56). Möglicherweise spielt die unterschiedliche Intensivtherapie der Zentren (Beatmungsmodus, Flüssigkeitsbilanzierung, Furosemid) und die orale, intravenöse oder rektale Gabe des Indomethazins eine Rolle (27,56). Ebenso könnte der Reifegrad der Frühgeborenen und das jeweilige Stadium des Atemnotsyndroms zum unterschiedlichen Erfolg des Indomethazineinsatzes beitragen (59).

Die Versagerquote allein kann aber, was den Ductusverschluß bei der Indomethazin-Therapie anbelangt, nicht das einzige Kriterium für die Beurteilung einer geeigneten Therapie sein. Auch die Frage, inwieweit eine gleichbleibende Hämodynamik des Ductus arteriosus oder eine Besserung unter Indomethazin-Behandlung im Vergleich zum pharmakologisch oder durch Operation verschlossenen Ductus die Chancen der Frühgeborenen hinsichtlich Morbidität und Überleben bessert, ist von Bedeutung.

Bei der Beurteilung einer geeigneten Therapie ist das Risiko der Indomethazin-Behandlung hinsichtlich seiner Nebenwirkungen, sowie der Erfolg in Bezug auf Überleben und Morbidität abzuwägen gegen die operative Unterbindung des Ductus arteriosus mit möglichen Komplikationen und den entsprechenden Überlebenschancen der Frühgeborenen. Indomethazin ist nicht bei allen

Kindern anwendbar und kann mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sein (4,26,32,35,42,56). Die Frage, ob die Indomethazinbehandlung mit einer gleichbleibenden Hämodynamik des Ductus arteriosus bzw. einer Verbesserung oder einem Verschluß, der Operation vorzuziehen ist, kann letzten Endes nur durch eine prospektive randomisierte Langzeitstudie geklärt werden.

Die operative Ligatur des Ductus arteriosus hat sich sowohl nach unseren Erfahrungen als auch nach anderen Veröffentlichungen als eine komplikationsarme Therapie erwiesen (3,9,49,66, 70,77). Sie muß jedoch frühzeitig erfolgen.
Gegen eine frühzeitige Operation wird aber eingewandt, daß dadurch Spontanverschlüsse nicht zum Tragen kommen und somit mehr Patienten operiert werden als nötig (47,73). Hier sollte jedoch das niedrige Risiko (Früh- und Spätletalität) bei frühzeitiger Operation ohne Lungenveränderung der infausten Prognose bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie bei abwartender Haltung gegenübergestellt werden.

Die Frage, ob die Kinder, die die Ligatur des Ductus arteriosus überlebt haben, nicht auch ohne Operation eine Chance gehabt hätten, kann jedoch nicht beantwortet werden.

Eine erfolglose Indomethazin Therapie, sowie das Warten auf einen möglichen Spontanverschluß, können zur Folge haben, daß solche Patienten über längere Zeit hinweg mit einem großen Links-Rechts Shunt leben. Unsere Untersuchung weist daraufhin, daß diese Kinder erhöht gefärdet sind. In der Gruppe 1 b und 2 b starben 2 Frühgeborene an Herz- und Kreislaufversagen. Beide entwickelten in der Zeitspanne zwischen Diagnose und Operation eine Rechtsherzinsuffizienz, die durch eine Ligatur nicht mehr rückgängig gemacht werden konnte.
Deshalb erscheint es uns wichtig, den hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus so früh wie möglich zu unterbinden.

In unserer Untersuchung scheint die Lungensituation für den Krankheitsverlauf wichtiger zu sein, als das Gestationsalter der Kinder, Gewicht und das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Operation.

Wenn nun ein Links-Rechts Shunt bei einem hämodynamisch wirksamen persistierendem Ductus arteriosus die Progredienz von Lungenerkrankungen mitverursacht, dann ist dies ein weiterer Grund für die frühe Therapie des Ductus Botalli.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb von 12 Monaten wurde bei 25 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom der Ductus arteriosus operativ unterbunden. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 1459 ± 595 g (650-3500). Das Gestationsalter lag bei 30,9 ± 2,8 (26-36).

In Gruppe 1 wurde im Zeitraum von 0-3 Tagen nach der Diagnosestellung des Ductus arteriosus operiert, in Gruppe 2 dagegen erst zwischen 4 und 19 Tagen. Das Operationsalter und Operationsgewicht ergab bei Gruppe 1: 14,3 ± 23 (3-87) Tage und 1647 ± 1048 g (720-4670).
Gruppe 2 wurde im Alter von 22 ± 16 (6-65) Tagen operiert und hatte ein Operationsgewicht von 1453 ± 344 g (920-2040).
Bei den Kindern, deren Ductus arteriosus früh verschlossen wurde, trat die bronchopulmonale Dysplasie mit einer Häufigkeit von 40 % auf. Sie wurden durchschnittlich 18,6 ± 22 (1-57) Tage nach der Operation beatmet. Bei den später operierten Frühgeborenen dagegen fand sich die bronchopulmonale Dysplasie bei 70 % der Patienten. Die postoperative Beatmungsdauer betrug hier 75 ± 84 (1-283) Tage.

Zwischen den 13 Kindern der Gruppe 1 und 2, die vor der Operation keine Lungenerkrankung hatten (=Gruppe a), war der Unterschied in der Letalität gering. Insgesamt starben 3 Kinder (23 %), eines davon an plötzlichem Kindstod.

In der Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung des persistierenden Ductus arteriosus und der Operation (1-18 Tage), entwickelten 7 Kinder der Gruppe 1 und 2 eine bronchopulmonale Dysplasie bzw. ein interstitielles Emphysem (=Gruppe b).
Hier ergab sich eine Sterblichkeitsrate von 71 % (5 Kinder).
Die beiden Überlebenden bekamen durch die bronchopulmonale Dysplasie ein Cor pulmonale.
Bereits bevor der Ductus arteriosus hämodynamisch wirksam wurde, hatten 5 Kinder der Gruppe 1 und 2 eine bronchopulmonale Dysplasie (=Gruppe c). Die Letalität betrug hier 100 %.

Sechs Frühgeborene hatten in den ersten beiden Lebenstagen hyaline Membranen im Stadium 3. Davon entwickelten 5 innerhalb vom 5. und 13. Lebenstag eine bronchopulmonale Dysplasie. In dieser Gruppe ergab sich eine Letalität von 83 % (5 von 6 Kindern).

Der Fio_2 - Wert der Frühgeborenen der Gruppe a und b lag am Aufnahmetag durchschnittlich über 0,5. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Ductus arteriosus ergab sich der insgesamt niedrigste Fio_2 - Wert. Bis zur Operation erhöhte er sich wieder kontinuierlich.
Es gab keine Todesfälle, die mit der Operation in primärem Zusammenhang stehen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 ARONSON, S.
GENNSER, G.
OWMAN, C.H.
: Innervation and contractile response of the human ductus arteriosus. Eur. J. Pharmacol. 11, 178-186, 1970

2 BACHMANN, K.D.
EWERBECK, H.
JOPPICH, G.
KLEIHAUER, E.
ROSSI, E.
STALDER, G.R.
: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Band 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978

3 BEITZKE, A.
RIGLER, B.
MÜLLER, W.D.
METZLER, W.
SCHOBER, P.
: Ductusligatur beim idiopathischen Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Helv.paediat. Acta 35, 459-470, 1980

4 BETKERUR, M.V.
YEH, T.F.
MILLER, K.
GLASSER, R.J.
PILDES, R.S.
: Indomethazin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics 68, 99, 1981

5 BHAT, R.
VIDYASAGAR, D.
VADAPALLI, M.
WHALLEY, C.
FISHER, E.
HASTREITER, A.
EVANS, M.
: Disposition of Indomethacin in preterm infants. J. Pediatr., 95, 2, 313-6, 1979

6 BOAT, T.F.
KLEINERMAN, J.I.
FANAROFF, A.A.
MATTHEWS, L.W.
: Toxic effects of oxygen on cultured human neonatal respiratory epithelium. Pediatr. Res. 7, 607, 1973

7 BOMSEL, F. : Pulmonary sequelae of the hyaline membrane disease-iatrogenic factors? Ann. Radiol. 16, 70, 1973

8 BONIKOS, D.F.
BENSCH, K.G.
NORTHWAY, W.H.JR.
EDWARDS, D.K. : Bronchopulmonary dysplasia: The pathologic sequelae of oxygen therapy in human neonates.
Hum. Pathol. 7, 643, 1976

9 BRANDT, B.
MARVIN, W.J.
EHRENHAFT, J.L.
HEINTZ, S.
DOTY, D.B. : Ligation of ductus arteriosus in premature infants.
Ann. Thorac. Surg. 32, 167-172, 1981

10 BROCCOLI, F.
CARINCI, F.: Histological and histochemical analysis of the obliteration process of ductus arteriosus botalli.
Acta Anat. 85, 69, 1973

11 BROWN, E.R.: Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus.
J. Pediatr. 95, 865-866, 1979

12 BROWN, E.R.
STARK, A.
SOSENKO, J.
LAWSON, E.E.
AVERY, M.E. Bronchopulmonary dysplasia: Possible relationship to pulmonary edema.
J. Pediatr. 92, 982-4, 1978

13 BURNARD, E.D.: A murmur that may arise from the ductus arteriosus in the human baby.
Proc. R. Soc. Med. 52, 77-8, 1959

14 BURNARD, E.D.: Timing of Indomethazin in patent ductus arteriosus. Lancet, 2, 1, 473, 1980

15 CLARKE, D.R.
PATON, B.C.
WAY, G.L.
STEWART, J.R.: Patent ductus arteriosus ligation and respiratory distress syndrome in premature infants. Ann. Thorac. Surg., 22, 138-45, 1976

16 CLYMAN, R.I.
MAURAY, F.
WONG, L.
HEYMANN, M.A.
RUDOLPH, A.M.: The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen. Biol. Neonate 34, 177-181, 1978

17 COALSON, J.J.
BELLER, J.J.
GREENFIELD, L.J.: Effects of 100 per cent oxygen ventilation on pulmonary ultrastructure and mechanics. J. Pathol. 104, 267, 1971

18 COOKE, R.W.
PICKERING, D.: Poor response to oral Indomethazin therapy for persistent ductus arteriosus in very low birthweight infants. Br.Heart J. 41, (3), 301-303, 1979

19 DANILOWICZ, D.
RUDOLPH, A.
HOFFMAN, J.I.E.: Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. Pediatrics, 37, 74-78, 1966

20 DUNN, P.M.
SPEIDEL, B.D.: Use of oxygen to close patent ductus arteriosus in preterm infants. Lancet, 2, 333-4, 1973

21 EDWARDS, D.K.
DYER, W.M.
NORTHWAY, W.H.:
Twelve years experience with broncho-pulmonary dysplasia.
Pediatrics 59, 839-846, 1977

22 ELLIOTT, R.B.
STARLING, M.B.
NEUTZE, J.M. :
Medical manipulation of the ductus arteriosus.
Lancet 1, 140-42, 1975

23 FEER, E.
JOPPICH, G.
SCHULTE, F.J.:
Lehrbuch der Kinderheilkunde,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1980

24 FINUCANE, B.T.
SYMBAS, P.N.
BRASWELL, R. :
Ligation of patent ductus arteriosus in premature neonates: Anesthetic management.
South. Med.J. 74, 21-23, 1981

25 FRIEDBERG, F.
HIERSCHE, H.D.:
Geburtshilfe,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

26 FRIEDMAN, W.F.
HIRSCHKLAU, M.J.
PRINTZ, M.P.
PITLICK, P.T.
KIRKPATRICK, S.E.:
Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant.
N. Engl.J.Med. 295, 526-9, 1976

27 FRIEDMAN, Z.
DEMERS, L.M.
MARKS, K.H.
UHRMANN, S.
MAISELS, M.J.:
Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of Furosemide and Indomethacin to sick low-birth-weight infants.
J. Pediatr. 93, 3, 512-5, 1978

28 FRISCH, H.
HAMMERER, I.
HEINZ-ERIAN, P.
GSCHNITZER, F. :
Der persistierende Ductus arteriosus Botalli beim unreifen ateminsuffizienten Neugeborenen.
In: 7. Symposium über pädiatr. Intensivmedizin, Graz 1981

29 G'OMEZ, R.
MORENO, F.
BURGUEROS, M.
SANCHEZ, P.A.
QUERO, J.
ALVAREZ, F. :
Management of ductus arteriosus in preterm babies.
Ann. Thorac. Surg. 29, 459-463, 1980

30 GREEN, T.P.
THOMPSON, T.R.
JOHNSON, D.
LOCK, J.E. :
Furosemide use in premature infants and appearance of patent ductus arteriosus.
Am. J.Dis. Child 135, 3, 239-43,1981

31 GROSS, R.E.
HUBBARD, J.P.:
Surgical ligation of a patent ductus arteriosus.
Report of first successful case.
J.A.M.A. 112, 729-31, 1939

32 HALLIDAY, H.L.
HIRATA, T.
BRADY, J.P.:
Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth-weight infant: Results and complications.
Pediatrics, 64, 154-9, 1979

33 HALLIDAY, H.L.:
Indomethacin for persistent ductus arteriosus.
Lancet 2, 1, 314, 1980

34 HARNACK, G.A. :
Kinderheilkunde
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1974

35 HARNACK, G.A. : Therapie der Krankheiten des Kindesalters.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1980

36 HEYMANN, M.A.
RUDOLPH, A.M. : Dilatation of the ductus arteriosus in infants with pulmonic atresia.
Pediatr. Res. 10, 313, 1974

37 HEYMANN, M.A.
RUDOLPH, A.M. : Control of the ductus arteriosus.
Physiol. Rev. 55, 62, 1975

38 HEYMANN, M.A.
HOFFMAN, J.I. : Problem of patent ductus arteriosus in premature infants.
Pediatrician 7, 3-17, 1978

39 HEYMANN, M.A.
RUDOLPH, A.M.
SILVERMAN, N.H.: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis.
N. Engl.J.Med. 295, 530-3, 1976

40 HOHN, A.R. : Evaluation of Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants.
In: Pediatrics, 18.-20.Januar, Vierenheim-Mannheim, 1982

41 HORSLEY, B.L.
TERBERG, B.D.
ALLEN, A.C. : Respiratory distress from patent ductus arteriosus in the premature newborn.
Ann.Surg. 177, 806-810, 1973

42 IVEY, H.H.
KATTWINKEL, J.
PARK, T.S.
KROVETZ, I.J.: Failure of indomethacin to close persistent ductus arteriosus in infants weighing under 1000 grams. Br. Heart J. 41, 304-7, 1979

43 JACOB, J.
GLUCK, I.
DISESSA, T. : The contribution of patent ductus arteriosus in the neonate with servere respiratory distress syndrom. J.Pediatr. 96, 79-87, 1980

44 JAGER, B.V.
WALLENMAN, O.J.Jr.: An anatomical study of the ductus arteriosus. Am.J. Pathol. 18, 595, 1942

45 JONES, M.
BARROW, M.V.
WHEAT, M.W.Jr.: An ultrastructural evaluation of the closure of the ductus arteriosus in rats. Surgery 66, 891, 1969

46 JONES, R.W.A.
PICKERING, D.: Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrom. Arch. Dis. Childh. 52, 274-281, 1977

47 KITTERMAN, J.A.: Patent ductus arteriosus: Current clinical status. Arch. Dis.Childh. 55, 106-109, 1980

48 KUCHER, R.
STEINBEREITHNER, K.: Intensivstation,-pflege und -therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1972

49 LEWIS, C.E.
COEW, R.W.
TALBOT, W.
EDWARDS, W.S.:
Early surgical intervention in premature infants with respiratory distress and patent ductus arteriosus.
Am. J.Surg. 128, 829, 1974

50 LOEWENICH, V.v.
KOCH, H. :
Pädiatrische Intensivmedizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974

51 LUDWIN, S.K.
NORTHWAY, W.H.Jr.
BENSCH, K.G. :
Oxygen toxicity in the newborn: necrotizing bronchiolitis in mice exposed to 100 per cent oxygen.
Lab.Invest. 31, 425, 1974

52 MAHONY, L.
CARNERO, V.
BRETT, C.
HEYMANN, M.A.
CLYMAN, R.J.:
Prophylactic Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants.
N.Engl. J.Med. 306, 9, 506-10, 1982

53 MCCARTHY, M.D.
ZIES, L.G.
GELBAND, H.:
Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by Indomethacin.
Pediatrics 62, 706-711, 1978

54 MCMURPHY, D.M.
HEYMANN, M.A.
RUDOLPH, A.M.
MELMON, K.L.:
Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: reponses to oxygen and vasoactive agents in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb.
Pediatr. Res. 6, 231-8, 1972

55 MERRITT, T.A.
HARRIS, J.P.
ROGHMANN, K.
WOOD, B.
CAMPANELLA, V.
ALEXON, C.
MANNING, I.
SHAPIRO, D.L.:
Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: A controlled trial.
J. Pediatrics, 99, 281-286, 1981

56 MÜLLER, W.D.
ZACH, M.
STIY, H.
ROSEGGER, H.
BEITZKE, A.:
Indomethacineinsatz beim PDA-IRDS Phänomen.
Klin. Pädiat. 191, 460-466, 1979

57 NAULTY, C.M.
HORN, S.
CONRY, J.
AVERY, G.B.:
Improved lung compliance after ligation of patent ductus arteriosus in hyaline membrane disease.
J.Pediatrics 93, 682-684, 1978

58 NEAL, W.A.
BESSINGER, F.B.
KUNT, C.E. :
Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome.
J. Pediatr. 86, 127-131, 1975

59 NEAL, W.A.
KYLE, J.M.
MULLETT, M.D.:
Failure of indomethacin therapy to induce closure of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome.
J. Pediatr. 91,621-3, 1977

60 NEEDLEMAN, P.
HOLMBERG, S.
MANDELBAUM, B.:
Ductus arteriosus closure may result from suppression of prostacylin synthetase by an intrinsic hydroperoxy fatty acid.
Prostaglandins 22, 675-682, 1981

61 NELSON, R.J.
THIBEAULT, D.W.
EMMANOUILIDES, C.D.: Improving the results of ligation of patent ductus arteriosus in small preterm infants. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71, 169-178, 1976

62 OLLEY, P.M.: Nonsurgical palliation of congenital heart malformations. N. Engl. J.Med. 292, 1292-1294, 1975

63 OLLEY, P.M.
COCEANI, F.
BODACH, E. : E-type prostaglandins: A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. Circulation 53, 728-731, 1976

64 OHILIP, A.G.S.: Oxygen plus pressure plus time: The etiology of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 55, 44, 1975

65 RITTENHOUSE, E.A.
DOTY, D.B.
LAUER, R.M.
EHRENHAFT, J.L.: Patent ductus arteriosus in premature infants. Indications for surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71, 187-94, 1976

66 SALOMON, N.W.
ANDERSON, R.M.
COPELAND, J.G.
ALLEN, H.D.
GOLDBERG, S.
SAHN, D.J.: A rational approach to ligation of patent ductus arteriosus in the neonate. Chest 75, 671-674, 1979

67 SEYBERTH, H.W.
MÜLLER, H.
WILLE, L.
PLÜCKTHUN, H.
WOLF, D. :
Nutzen-Risiko-Analyse von Indomethazin beim pharmakologischen Verschluß des offenen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom.
In: 7. Symposium über pädiatr. Intensivmedizin, Graz, 1981

68 SIASSI, B.
BLANCO, C.
CABAL, L.A.
CORAN, A.G.:
Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infant: A prospective analysis of 150 consecutively born infant.
Pediatr. 57, 347-351, 1976

69 SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979

70 SMITH, D.R.S.
COOK, D.H.
IZUKAWA, T.
TRUSLER, G.A.
SWYER, P.R.
ROWE, R.D. :
Surgical management of patent ductus arteriosus in newborn infants of low birthweights.
Arch.Dis.Childh. 56, 436-439, 1981

71 SPÄTH, J.
SAGGAU, W.
STORCH, H.H.
SCHMITZ, W.
WOLF, D. :
Comparison of conservative and/or surgical therapy of the patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress.
In: The thoracic and cardiovascular surgeon
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1981

72 SPAHR, R.C.
KLEIN, A.M.
BROWN, D.R.
HOLZMAN, I.R.
MCDONALD, H.M.:
Fluid administration and bronchopulmonary dysplasia.
Am.J.Dis.Child. 134, 10, 958-60, 1980

73 STILES, R.Q.:
Ligation of ductus arteriosus in premature infants. (Discussion)
Ann.Thorac.Surg. 32, 167-172, 1981

74 THIBEAULT, D.W.
EMMANOUILIDES, G.C.
NELSON, R.J.
LACHMAN, R.S.
ROSENGART, R.M.:
Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants.
J. Pediatr. 86, 120-6, 1975

75 TSAI, S.H.
ANDERSON, W.R.
STRICKLAND, M.B.
PLIEGO, M. :
Bronchopulmonary dysplasia associated with oxygen therapy in infants with respiratory distress syndrome.
Radiology 105, 107, 1972

76 UNGER, F.
HAMMERER, I.
SCHARFETTER, H.
GSCHNITZER, F.:
Ductusligatur bei Frühgeborenen beim Respiratory Distress Syndrom.
Aktuelle chirurgische Onkologie 1980, Band 2, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, Wien 1980

77 WAHL, W.
FISCHER, B.
BRODE, P.
BRECHER, A.
URBAN, A.E.:
Behandlung von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom und persistierendem Ductus arteriosus Botalli.
In: 7. Symposium über pädiatr. Intensivmedizin, Graz, 1981

78 WILLE, L.
OBLADEN, M.: Neugeborenen Intensivpflege.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

79 WINDORFER, A.
TRUCKENBRODT, H.: Kinderärztliche Notfälle.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1981

80 WISKOTT, A.
BETKE, K.
KÜNZER, W.: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung der Arbeit beigetragen haben, sehr herzlich danken:

Herrn Dr. HUTH für die wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung,

Frau Dr. QUINTENZ für die Überlassung der Unterlagen, sowie für die tatkräftige und hilfreiche Beratung,

Frau Dr. HIRONIMI und Herrn Dr. von BRENNDORFF für die gute Beratung.

L E B E N S L A U F

Am 3. Oktober 1954 wurde ich, Esther Klaiber, als 4. Kind des Regierungsdirektors Reinhold Klaiber und seiner Ehefrau Elsa, geb. Hänssler, in Stuttgart geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Stuttgart-Plieningen wechselte ich auf das Fanny-Leicht Gymnasium nach Stuttgart-Vaihingen über. Das Abitur legte ich im Juni 1973 ab; dann arbeitete ich ein halbes Jahr in einer Kinderklinik in Los Angeles/Californien und weitere 6 Monate als Verkaufshilfe in Stuttgart.

Im Herbst 1974 begann ich an der Universität Stuttgart-Hohenheim mit dem Studium der Biologie und legte im Frühjahr 1979 die Examina ab.

Zur selben Zeit nahm ich an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf. Im Herbst 1979 erwarb ich das Diplom der Biologie mit einer Arbeit über das Thema: "Ist Morbus Basedow eine Krankheit immunologischen Ursprungs?".

Es folgte am 26.08.80 die ärztliche Vorprüfung, am 27.08.81 der 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, am 28.08.83 der 2. Abschnitt, am 05.10.84 und 18.10.84 der 3. Abschnitt.

Im Herbst 1983 war die Promotionsarbeit an der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie in Tübingen mit dem Thema: "Unterbindung des persistierenden Ductus arteriosus beim Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrom (RDS) abgeschlossen.

Das praktische Jahr absolvierte ich im Olgahospital Stuttgart (Pädiatrie) und im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart (Chirurgie, Innere Medizin).

Seit 1. Februar 1985 arbeite ich als Assistenzärztin im Nachsorge- und Langzeitkrankenhaus Bethel, Trossingen.